

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)	
<b>International application No.</b> PCT/EP99/09633	<b>Applicant's or agent's file reference</b> A 34 525 PCT
<b>International filing date</b> (day/month/year) 08 December 1999 (08.12.99)	<b>Priority date</b> (day/month/year) 09 December 1998 (09.12.98)
<b>Applicant</b> SCHOLL, Edmund	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

05 July 2000 (05.07.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	<b>Authorized officer</b>  Aino Metcalfe Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

## PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH  
NO OTHER FORM IS APPLICABLE

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RUFF, BEIER UND PARTNER  
Willy-Brandt-Strasse 28  
D-70173 Stuttgart  
ALLEMAGNE

Date of mailing ( <i>day/month/year</i> ) 18 August 2000 (18.08.00)	
Applicant's or agent's file reference A 34 525 PCT	<b>REPLY DUE</b> see paragraph 1 below
International application No. PCT/EP99/09633	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 08 December 1999 (08.12.99)
Applicant AESCULAP AG & CO. KG	

1. ☐ REPLY DUE within \_\_\_\_\_ months/days from the above date of mailing
- ☐ NO REPLY DUE, however, see below
- ☒ IMPORTANT COMMUNICATION
- ☐ INFORMATION ONLY

## 2. COMMUNICATION:

It has been brought to the attention of the International Bureau that in the international publication WO00/33822, mailed on 15 June 2000 (15.06.00), some of the pages contained incorrect WO and PCT numbers at the top of the sheet.

The International Bureau regrets this oversight and informs the applicant that a corrected version of the pamphlet will be published as soon as possible. The correction will also be announced in the PCT Gazette at the same time.

A copy of this notification has been sent to the receiving Office (RO/EP), the International Preliminary Examining Authority and the elected Offices concerned.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Aino Metcalfe
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

## P. INT COOPERATION TREA

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RUFF, BEIER UND PARTNER  
Willy-Brandt-Strasse 28  
D-70173 Stuttgart  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 27 September 2000 (27.09.00)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference A 34 525 PCT	
International application No. PCT/EP99/09633	International filing date (day/month/year) 08 December 1999 (08.12.99)

1. The following indications appeared on record concerning:	
<input type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor <input checked="" type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND MUTSCHELE Willy-Brandt-Strasse 28 D-70173 Stuttgart Germany	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No. 0711 22 29 76 0
	Facsimile No. 0711 22 29 76 76
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:	
<input type="checkbox"/> the person <input checked="" type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence	
Name and Address RUFF, BEIER UND PARTNER Willy-Brandt-Strasse 28 D-70173 Stuttgart Germany	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No. 0711 22 29 76 0
	Facsimile No. 0711 22 29 76 76
3. Further observations, if necessary:	
4. A copy of this notification has been sent to:	
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  Ellen Moyse
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

09/857554  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

3

RECEIVED  
SEP 25 2001  
TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference A 34 525 PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/09633	International filing date (day/month/year) 08 December 1999 (08.12.99)	Priority date (day/month/year) 09 December 1998 (09.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70		
Applicant AESCULAP AG & CO. KG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>4</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input checked="" type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 July 2000 (05.07.00)	Date of completion of this report 28 March 2001 (28.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/09633

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-20, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. 1-21, filed with the letter of 06 March 2001 (06.03.2001),  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/09633

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 21

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 21 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See annex

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP 99/09633

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Claim 21 relates to subject matter which, in the view of the Examining Authority, is covered by PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no expert report has been produced regarding the industrial applicability of the subject matter of this claim (PCT Article 34(4)(a)(i)).

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 99/09633

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	10-20	YES
	Claims	1-9, 21	NO
Inventive step (IS)	Claims	10-20	YES
	Claims	1-9, 21	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

This report makes reference to the following documents:

- D1: EP-A-0 170 979 (MERCK PATENT GMBH; INTERMEDICAT GMBH (CH)) 12 February 1986 (1986-02-12)
- D2: WACHOL-DREWEK Z, ET AL.: 'Comparative investigation of drug delivery of collagen implants saturated in antibiotic solutions and a sponge containing gentamycin' BIOMATERIALS, vol. 17, no. 17, 1996, pages 1733-1738, XP004032983 ISSN 0142-9612.

D1 discloses a resorbable active ingredient depot in the form of a fabric or sponge structure made of collagen fibres which is lyophilised in the form of a suspension with the active ingredient, for example, gentamycin. The production of collagen fibres takes place mechanically (ultraturrax). The changes carried out by the applicant mean that D1 is no longer considered relevant to the claimed subject matter. The same applies to D2, in which the collagen is also mechanically comminuted. However, it is not apparent from D2 that further ingredients or salts are contained in the lyostypt-type fabric that contains the active ingredients. Moreover, the same active ingredients are used as in the present application (e.g.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No.  
PCT/EP 99/09633

vancomycin, gentamycin). The solubility characteristic of <10mg/ml is therefore considered to be implicitly disclosed. Whilst the applicant has stated that a shorter release time is disclosed in D2 than that which the present application claims to achieve, the wording of the application does not indicate which feature of the claimed composition the difference is supposed to be based upon.

The process claims differ significantly from the process according to D1 in that a pH of >3.5 to <4.8 is maintained during the mechanical comminution. This produces a collagen suspension that is easy to process. No pH values are disclosed in D2. The selection of this specific pH range can therefore be considered the basis for an inventive step.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP 99/09633

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite D1 or D2, or indicate the relevant prior art disclosed therein.

The description has not been brought into line with the amended claims.

09/851554 *Heimert #6*

**Deutsches Patent- und Markenamt**

München, den 6. März 2000

Telefon: (0 89) 21 95 - 3204

Aktenzeichen: 198 56 668.9

Anmelder: Aesculap AG & Co.KG

RECEIVED  
SEP 12 2001  
ECHO CENTER 160012900

Deutsches Patent- und Markenamt · 80297 München

Patentanwälte  
Ruff, Beier & Partner  
Postfach 10 40 36

*Ue*  
Ihr Zeichen: A 32 508 R/Hi

70035 Stuttgart

Bitte Aktenzeichen und Anmelder bei  
allen Eingaben und Zahlungen angeben

*f*  
Zutreffendes ist angekreuzt ☒ und/oder aus ausgefüllt

**Ergebnis einer Druckschriftenermittlung**

Auf den Antrag des  
wirksam am 9. Dezember 1998 gemäß ☒ § 43 Patentgesetz ☐ § 7 Gebrauchsmustergesetz  
sind die auf den beigefügten Anlagen angegebenen öffentlichen Druckschriften ermittelt worden.  
Ermittelt wurde in folgenden Patentklassen:

Klasse/Gruppe	Prüfer	Patentabt.
A61K 9/26	Salmen	41

Die Recherche im Deutschen Patent- und Markenamt stützt sich auf die Patentliteratur folgender Länder und Organisationen:  
Deutschland (DE, DD), Österreich, Schweiz, Frankreich, Großbritannien, USA, Japan (Abstracts),  
UDSSR (Abstracts), Europäisches Patentamt, WIPO.

Recherchiert wurde außerdem in folgenden Datenbanken:

Anlagen: 2-fach

Anlagen 1, 2 und 3 zur Mitteilung der ermittelten Druckschriften

**Patentabteilung 11**  
**Recherchen-Leitstelle**

10 Druckschrift(en) bzw. Ablichtung(en)



P 2251  
05/99  
06.95

Annahmestelle und  
Nachbriefkasten  
nur  
Zweibrückenstraße 12

Dienstgebäude  
Zweibrückenstraße 12 (Hauptgebäude)  
Zweibrückenstraße 5-7 (Breiterhof)  
Cincinnatistraße 64  
Rosenheimer Straße 116  
Balanstraße 59

Hausadresse (für Fracht)  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Zweibrückenstraße 12  
80331 München

Telefon (089) 2195-0  
Telefax (089) 2195-2221

Bank: Landeszentralbank München 700 010 54  
(BLZ 700 000 00)

Internet-Adresse <http://www.patent-und-markenamt.de>



Schnellbahnanschluss im  
Münchner Verkehrs- und  
Tarifverbund (MVV):

Zweibrückenstraße 12 (Hauptgebäude),  
Zweibrückenstraße 5-7 (Breiterhof):  
S1 - S8 Isartor

Rosenheimer Str. 116 / Balanstraße 59  
Alle S-Bahnen Richtung Ostbahnhof, ab Ostbahnhof Buslinien  
45 / 95 / 96 / 198 Haltestelle Kustermannpark

Cincinnatistraße 64  
S2 Fasangarten Bus 98 oder 99.

Deutsches Patent- und Markenamt 80297 München

198 56 668.9

Anlage 1

zur Mitteilung über die ermittelten Druckschriften  
gemäß § 43 des Patentgesetzes

Druckschriften:

DE 44 14 755 A1✓  
DE 33 15 678 A1✓  
DE 3 884 64 5T2✓  
US 47 03 108✓  
WO 96 16 643 A1✓

DE 43 04 716 A1✓  
DE 32 03 957 A1✓  
GB 16 02 339✓  
EP 02 09 726 A2✓

Literatur:

JP 0060305983 AA., In: Patent Abstracts of Japan;✓

Bitte Anmelder/Inhaber + Aktenzeichen bei allen Eingaben angeben; bei Zahlungen auch Verwendungszweck. Hinweise auf der Rückseite beachten!

Annahmestelle und  
Nachbriefkasten  
nur Dienstgebäude  
Zweibrückenstr. 12 (Hauptgebäude)

Hausadresse (für Fracht)  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Zweibrückenstr. 12

Telefon (089) 2195-0  
Telefax (089) 2195-2221  
Internet:

Bankverbindung  
Landeszentralbank München  
700 010 54 (BLZ 700 000 00)

# Deutsches Patent- und Markenamt

80297 München

Für den Anmelder / Antragsteller

## Anlage 2

zur Mitteilung der ermittelten Druckschriften

Aktenzeichen

198 56 668.9

Erläuterungen zu den ermittelten Druckschriften:			
1	2		3
Kate- gorie	Ermittelte Druckschriften/Erläuterungen		Betrifft Anspruch
Y	DE	44 14 755 A1 insbes. Ans. 1,6 i.V.m. Sp. 4, Zeile 15-25,68, Sp. 5, Zeile 33-35	1
X,Y	DE	43 04 716 A1	1,7,8
Y	DE	38 84 645 T2	1,11
Y	DE	33 15 678 A1	11
Y	DE	32 03 957 A1	11
Y	EP	02 09 726 A2	1,3
X	WO	96 16 643 A1 insbes. Ans. 1,6,10 i.V.m. Tab. 2, Beispiel 9,12	1,7,10
X,Y	GB	16 02 339	1,2,7
X,Y	US	47 03 108 insbes. Beisp. 6, Sp. 4, Zeile 28-44	1,7,11
Y	JP 0060305983 AA. In: Patent Abstracts of Japan;		1

### Hinweise zur Mitteilung (Vordruck P 2251)

Eine Gewähr für die Vollständigkeit der Ermittlung wird nicht geleistet (§ 43 Abs. 7 Patentgesetz bzw. § 7 Abs. 2 Gebrauchsmustergesetz i.V.m. § 43 Abs. 7 Satz 1 Patentgesetz).

Die angegebene Patentliteratur kann in den Auslegehallen des Deutschen Patent- und Markenamts, 80331 München, Zweibrückenstraße 12, oder 10969 Berlin, Gitschiner Str. 97 eingesehen werden; deutsche Patentschriften, Auslegeschriften und Offenlegungsschriften auch in den Patentinformationszentren. Ein Verzeichnis über diese Patentinformationszentren kann auf Wunsch vom Deutschen Patent- und Markenamt sowie von einigen Privatfirmen bezogen werden.

### Erklärungen zur Anlage 2 (Vordruck P 2253)

#### Spalte 1: Kategorie

Es bedeutet:

- X: Druckschriften, die Neuheit oder Erfindungshöhe allein in Frage stellen
- Y: Druckschriften, die die Erfindungshöhe zusammen mit anderen Druckschriften in Frage stellen
- A: Allgemein zum Stand der Technik, technologischer Hintergrund
- O: Nicht-schriftliche Offenbarung, z.B. ein in einer nachveröffentlichten Druckschrift abgedruckter Vortrag, der vor dem Anmelde- oder Prioritätstag öffentlich gehalten wurde
- P: Im Prioritätsintervall veröffentlichte Druckschriften
- T: Nachveröffentlichte, nicht kollidierende Druckschriften, die die Theorie der angemeldeten Erfindung betreffen und für ein besseres Verständnis der angemeldeten Erfindung nützlich sein können bzw. zeigen, daß der angemeldeten Erfindung zugrunde liegende Gedankengänge oder Sachverhalte falsch sein könnten
- E: Ältere Anmeldungen gemäß § 3 Abs. 2 PatG (bei Recherchen nach § 43 PatG); ältere Patentanmeldungen oder ältere Gebrauchsmuster gemäß § 15 GbmG (bei Recherchen nach § 7 GbmG)
- D: Druckschriften, die bereits in der Patentanmeldung genannt sind
- L: Aus besonderen Gründen genannte Druckschriften, z.B. zum Veröffentlichungstag einer Entgeghaltung oder bei Zweifeln an der Priorität.

#### Spalte 2: Ermittelte Druckschriften / Erläuterungen

Veröff.: Veröffentlichungstag einer Druckschrift im Prioritätsintervall

- nr: Nicht recherchiert, da allgemein bekannter Stand der Technik, oder nicht recherchierbar
- =: Druckschriften, die auf dieselbe Ursprungsanmeldung zurückgehen ("Patentfamilien") oder auf die sich Referate oder Abstracts beziehen.
- "-": Nichts ermittelt

#### Spalte 3: Betroffene Ansprüche

Hier sind die Ansprüche unter Zuordnung zu den in Spalte 2 genannten relevanten Stellen angegeben.

# VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 30 MAR 2001



### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts A 34 525 PCT	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09633	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 09/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder AESCULAP AG & CO. KG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
  - ☒ Grundlage des Berichts
  - ☐ Priorität
  - ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
  - ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  05/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  28.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Merkl, B  Tel. Nr. +49 89 2399 2138 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-20                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-21                      eingegangen am                      06/03/2001    mit Schreiben vom                      05/03/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,                      Seiten:
- ☐ Ansprüche,                      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,                      Blatt:



5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 21.

**Begründung:**

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 21 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

**INTERNATIONALER VORLAUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09633

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	10-20
	Nein: Ansprüche	1-9,21
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	10-20
	Nein: Ansprüche	1-9,21
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt

**VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:  
siehe Beiblatt

**Punkt III:**

Der Anspruch 21 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieses Anspruchs kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Punkt V:**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: EP-A-0 170 979 (MERCK PATENT GMBH ;INTERMEDICAT GMBH (CH))  
12. Februar 1986 (1986-02-12)
- D2: WACHOL-DREWEK Z, ET AL.: 'Comparative investigation of drug delivery of collagen implants saturated in antibiotic solutions and a sponge containing gentamycin' BIOMATERIALS, Bd. 17, Nr. 17, 1996, Seiten 1733-1738, XP004032983 ISSN 0142-9612

D1 offenbart ein resorbierbares Wirkstoffdepot in Form einer Vlies- oder Schwammstruktur, hergestellt aus Kollagenfasern, welche in Form einer Aufschlammung mit dem Wirkstoff, beispielsweise Gentamycin, lyophilisiert werden. Die Herstellung der Kollagenfasern erfolgt mechanisch (Ultraturrax). Durch die von der Anmelderin vorgenommenen Änderungen wird D1 nicht mehr als relevant für den beanspruchten Gegenstand angesehen. Eine analoge Argumentation ist für D2 gültig, worin das Kollagen ebenfalls mechanisch zerkleinert wird. Jedoch geht aus D2 nicht hervor, daß in dem wirkstoffhaltigen Vlies vom Typ Lyostypt weitere Stoffe oder Salze enthalten sind. Darüberhinaus werden die gleichen Wirkstoffe, wie in der vorliegenden Anmeldung eingesetzt (z.B. Vancomycin, Gentamycin). Das Merkmal der Löslichkeit <10mg/ml wird daher als implizit offenbart angesehen. Die Anmelderin hat zwar angegeben, daß in D2 eine kürzere Zeitdauer der Freisetzung offenbart ist, als in der vorliegenden Anmeldung erreicht werden soll, jedoch ist dem Anspruchswortlaut nicht zu entnehmen, welches Merkmal der beanspruchten Zusammensetzung den Unterschied begründen soll.

Die Verfahrensansprüche unterscheiden sich im wesentlichen von dem Verfahren in der D1 dadurch, daß bei der mechanischen Zerkleinerung ein pH von >3,5 bis <4,8 eingestellt wird. Dadurch wird eine gut weiterverarbeitbare Kollagensuspension erhalten. In D2 sind keine pH-Werte offenbart. Die Auswahl jenes speziellen pH-Bereichs kann daher als Basis für eine erfinderische Tätigkeit gesehen werden.

**Punkt VII:**

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1 und D2 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

Die Beschreibung ist nicht an die geänderten Ansprüche angepaßt worden.

Patentansprüche:

1. Wirkstoffmatrix in Form eines biologisch resorbierbaren  
5 porösen Vlieses aus Kollagenfibrillen in lyophilisierter  
Form mit einer retardierten Freigabe von Wirkstoffen,  
enthaltend mindestens einen in Wasser und Körperflüssig-  
keiten schwerlöslichen Wirkstoff in homogener Vertei-  
10 lung, die ausser den Kollagenfibrillen als Trägerstruk-  
tur und dem mindestens einen Wirkstoff im wesentlichen  
frei von weiteren Bestandteilen ist, die im wesentlichen  
salzfrei ist, und in der mindestens ein Wirkstoff in  
physiologischem Milieu eine Löslichkeit von  $< 10 \text{ mg/ml}$   
aufweist.
- 15 2. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
dass sie eine Schichtdicke von 0,5 mm bis 15 mm, insbe-  
sondere 2 mm bis 5 mm besitzt.
- 20 3. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass sie eine Dichte von  $12 \text{ mg/cm}^3$  bis  $180$   
 $\text{mg/cm}^3$  besitzt.
- 25 4. Wirkstoffmatrix nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Porenvolumen von 60  
bis 80 % des gesamten Volumens besitzt.
5. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass sie eine mittlere Poren-  
30 grösse im Bereich von  $20 \text{ }\mu\text{m}$  bis  $150 \text{ }\mu\text{m}$  besitzt.
6. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Luftdurchlässig-  
keit von  $2500$  bis  $5000 \text{ ml/cm}^2/\text{min}$ , insbesondere  $2700$  bis  
35  $3400 \text{ ml/cm}^2/\text{min}$ , bei einer Schichtdicke von  $4,2 \text{ mm}$   
besitzt.

GEÄNDERTES BLATT

7. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine schwerlösliche Wirkstoff ein Arzneimittel, insbesondere ein Antibiotikum, ist.
- 5
8. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Antibiotikum Aminoglycosid-Antibiotika, insbesondere Clindamycin-Palmitat, Clindamycin-Palmitat-Hydrochlorid und/oder Gentamicin-Crocefat vorgesehen sind.
- 10
9. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich zu dem mindestens einen schwerlöslichen Wirkstoff mindestens einen weniger schwer- oder leichtlöslichen Wirkstoff enthält.
- 15
10. Verfahren zur Herstellung einer biologisch abbaubaren Wirkstoffmatrix in Form eines offenporigen Vlieses oder Schwammes aus unvernetzten resorbierbaren Kollagenfibrillen, insbesondere zur Herstellung der Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man Stücke aus gereinigter, entfetteter und getrockneter Haut in verdünnten wässrigen Lösungen organischer Säuren quellen lässt, bis ein elastisches Material entsteht, die gequollenen Stücke unter Vergrößerung des pH-Wertes mehrfach mit wässrigen Medien, insbesondere entmineralisiertem Wasser, spült, die gespülten Stücke zur Bildung einer Suspension von Kollagenfibrillen mechanisch zerfasert, die einen pH-Wert von  $> 3,5$  bis  $< 4,8$  aufweisende, giessfähige Kollagensuspension mit mindestens einem schwerlöslichen Wirkstoff in feinverteilter Form versetzt und homogenisiert und die wirkstoffhaltige Suspension anschliessend zu dem Vlies bzw. Schwamm lyophilisiert.
- 20
- 25
- 30
- 35

GEÄNDERTES BLATT

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet,  
dass die Konzentration der für die Quellung verwendeten  
organischen Säure und die Anzahl der Spülungen so  
gewählt und aufeinander eingestellt werden, dass nach  
5 der Spülung und Zerkleinerung ohne vorherige pH-Korrektur  
eine Kollagensuspension mit einem pH-Wert von  $> 3,5$  bis  
 $< 4,8$ , insbesondere von 4 bis 4,5 erhalten wird.
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeich-  
10 net, dass die Spülung mindestens zwei, insbesondere  
mindestens fünf Spülzyklen, umfasst.
13. Verfahren nach Anspruch 11 bis 12, dadurch gekennzeich-  
net, dass die Quellung während 5 bis 60 Stunden, insbe-  
15 sondere 6 bis 48 Stunden, durchgeführt wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch  
gekennzeichnet, dass zur Quellung eine Säurelösung mit  
einer Säurekonzentration von 0,01 bis 2 N, insbesondere  
20 0,05 bis 0,5 N, verwendet wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch  
gekennzeichnet, dass die Hautstücke in der organischen  
Säure auf das 3 bis 10fache, insbesondere 4 bis 8fache,  
25 ihres Gewichtes aufgequollen werden.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch  
gekennzeichnet, dass das gequollene Kollagengranulat  
nach dem spülen und Entfernen des Spülwassers durch  
30 Wasserzusatz in eine 0,1 bis 10 %ige Mischung, bezogen  
auf das Gewicht des trockenen Kollagenmaterials, über-  
führt wird und diese Mischung durch Dispergieren zu der  
Kollagensuspension homogenisiert wird, wobei der Faser-  
verbund der Kollagenfibrillen aufgebrochen wird.

35

GEÄNDERTES BLATT

A 34 525 PCT

- 24 -

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine schwerlösliche Wirkstoff in feinverteilter Form, insbesondere suspendiert in einem wässrigen Medium zugegeben wird.
- 5
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Suspension der Kollagenfibrillen nach der Zugabe des mindestens einen schwerlöslichen Wirkstoffes zur gleichmässigen Verteilung des mindestens
- 10
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass ausser dem mindestens einen schwerlöslichen Wirkstoff mindestens ein weniger schwerlöslicher Wirkstoff, vorzugsweise gleicher Wirkungsrichtung,
- 15
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die homogenisierte, wirkstoffhaltige Kollagensuspension ohne weitere Zwischenbehandlung zu insbesondere flächenhaften Vliesen oder Schwämmen lyophilisiert wird.
- 20
21. Verwendung der Wirkstoffmatrix nach einem der Ansprüche
- 25
- 1 bis 9 als implantierbares und vollständig resorbierbares Depot für Wirkstoffe mit einer retardierten Wirkstoffabgabe.

GEÄNDERTES BLATT

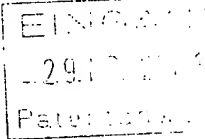


# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

RUFF, BEIER UND PARTNER  
Willy-Brandt-Strasse 28  
D-70173 Stuttgart  
ALLEMAGNE



## PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS  
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) 28.03.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
A 34 525 PCT

### WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP99/09633

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
08/12/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
09/12/1998

Anmelder  
AESCULAP AG & CO. KG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

#### 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Tantum, P

Tel. +49 89 2399-8143



# VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts A 34 525 PCT	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09633	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08/12/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 09/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder AESCULAP AG & CO. KG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:  
  

I	<input checked="" type="checkbox"/>	Grundlage des Berichts
II	<input type="checkbox"/>	Priorität
III	<input checked="" type="checkbox"/>	Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
IV	<input type="checkbox"/>	Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
V	<input checked="" type="checkbox"/>	Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
VI	<input type="checkbox"/>	Bestimmte angeführte Unterlagen
VII	<input checked="" type="checkbox"/>	Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
VIII	<input type="checkbox"/>	Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  05/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  28.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Merkel, B  Tel. Nr. +49 89 2399 2138  

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-20                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-21                      eingegangen am                      06/03/2001    mit Schreiben vom    05/03/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                Nr.:
- ☐ Zeichnungen,            Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 21.

**Begründung:**

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 21 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

# INTERNATIONALER VORLAUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09633

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	10-20
	Nein: Ansprüche	1-9,21
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	10-20
	Nein: Ansprüche	1-9,21
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	.

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

## VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:  
**siehe Beiblatt**

**Punkt III:**

Der Anspruch 21 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieses Anspruchs kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Punkt V:**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: EP-A-0 170 979 (MERCK PATENT GMBH ;INTERMEDICAT GMBH (CH))  
12. Februar 1986 (1986-02-12)
- D2: WACHOL-DREWEK Z, ET AL.: 'Comparative investigation of drug delivery of collagen implants saturated in antibiotic solutions and a sponge containing gentamycin' BIOMATERIALS, Bd. 17, Nr. 17, 1996, Seiten 1733-1738, XP004032983 ISSN 0142-9612

D1 offenbart ein resorbierbares Wirkstoffdepot in Form einer Vlies- oder Schwammstruktur, hergestellt aus Kollagenfasern, welche in Form einer Aufschlammung mit dem Wirkstoff, beispielsweise Gentamycin, lyophilisiert werden. Die Herstellung der Kollagenfasern erfolgt mechanisch (Ultraturrax). Durch die von der Anmelderin vorgenommenen Änderungen wird D1 nicht mehr als relevant für den beanspruchten Gegenstand angesehen. Eine analoge Argumentation ist für D2 gültig, worin das Kollagen ebenfalls mechanisch zerkleinert wird. Jedoch geht aus D2 nicht hervor, daß in dem wirkstoffhaltigen Vlies vom Typ Lyostypt weitere Stoffe oder Salze enthalten sind. Darüberhinaus werden die gleichen Wirkstoffe, wie in der vorliegenden Anmeldung eingesetzt (z.b. Vancomycin, Gentamycin). Das Merkmal der Löslichkeit <10mg/ml wird daher als implizit offenbart angesehen. Die Anmelderin hat zwar angegeben, daß in D2 eine kürzere Zeitdauer der freisetzung offenbart ist, als in der vorliegenden Anmeldung erreicht werden soll, jedoch ist dem Anspruchswortlaut nicht zu entnehmen, welches Merkmal der beanspruchten Zusammensetzung den Unterschied begründen soll.

Die Verfahrensansprüche unterscheiden sich im wesentlichen von dem Verfahren in der D1 dadurch, daß bei der mechanischen Zerkleinerung ein pH von >3,5 bis <4,8 eingestellt wird. Dadurch wird eine gut weiterverarbeitbare Kollagensuspension erhalten. In D2 sind keine pH-Werte offenbart. Die Auswahl jenes speziellen pH-Bereichs kann daher als Basis für eine erfinderische Tätigkeit gesehen werden.

Punkt VII:

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1 und D2 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

Die Beschreibung ist nicht an die geänderten Ansprüche angepaßt worden.

Patentansprüche:

1. Wirkstoffmatrix in Form eines biologisch resorbierbaren  
5 porösen Vlieses aus Kollagenfibrillen in lyophilisierter  
Form mit einer retardierten Freigabe von Wirkstoffen,  
enthaltend mindestens einen in Wasser und Körperflüssig-  
keiten schwerlöslichen Wirkstoff in homogener Vertei-  
10 lung, die ausser den Kollagenfibrillen als Trägerstruk-  
tur und dem mindestens einen Wirkstoff im wesentlichen  
frei von weiteren Bestandteilen ist, die im wesentlichen  
salzfrei ist, und in der mindestens ein Wirkstoff in  
physiologischem Milieu eine Löslichkeit von < 10 mg/ml  
aufweist.  
15
2. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
dass sie eine Schichtdicke von 0,5 mm bis 15 mm, insbe-  
sondere 2 mm bis 5 mm besitzt.
- 20 3. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass sie eine Dichte von 12 mg/cm<sup>3</sup> bis 180  
mg/cm<sup>3</sup> besitzt.
4. Wirkstoffmatrix nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
25 dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Porenvolumen von 60  
bis 80 % des gesamten Volumens besitzt.
5. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass sie eine mittlere Poren-  
30 grösse im Bereich von 20 µm bis 150 µm besitzt.
6. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Luftdurchlässig-  
keit von 2500 bis 5000 ml/cm<sup>2</sup>/min, insbesondere 2700 bis  
35 3400 ml/cm<sup>2</sup>/min, bei einer Schichtdicke von 4,2 mm  
besitzt.

GEÄNDERTES BLATT



A 34 525 PCT

- 22 -

7. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine schwerlösliche Wirkstoff ein Arzneimittel, insbesondere ein Antibiotikum, ist.
- 5
8. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Antibiotikum Aminoglycosid-Antibiotika, insbesondere Clindamycin-Palmitat, Clindamycin-Palmitat-Hydrochlorid und/oder Gentamicin-Crobofat vorgesehen sind.
- 10
9. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich zu dem mindestens einen schwerlöslichen Wirkstoff mindestens einen weniger schwer- oder leichtlöslichen Wirkstoff enthält.
- 15
10. Verfahren zur Herstellung einer biologisch abbaubaren Wirkstoffmatrix in Form eines offenporigen Vlieses oder Schwammes aus unvernetzten resorbierbaren Kollagenfibrillen, insbesondere zur Herstellung der Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man Stücke aus gereinigter, entfetteter und getrockneter Haut in verdünnten wässrigen Lösungen organischer Säuren quellen lässt, bis ein elastisches Material entsteht, die gequollenen Stücke unter Vergrößerung des pH-Wertes mehrfach mit wässrigen Medien, insbesondere entmineralisiertem Wasser, spült, die gespülten Stücke zur Bildung einer Suspension von Kollagenfibrillen mechanisch zerfasert, die einen pH-Wert von  $> 3,5$  bis  $< 4,8$  aufweisende, giessfähige Kollagensuspension mit mindestens einem schwerlöslichen Wirkstoff in feinverteilter Form versetzt und homogenisiert und die wirkstoffhaltige Suspension anschliessend zu dem Vlies bzw. Schwamm lyophilisiert.
- 20
- 25
- 30
- 35

GEÄNDERTES BLATT

A 34 525 PCT

- 23 -

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet,  
dass die Konzentration der für die Quellung verwendeten  
organischen Säure und die Anzahl der Spülungen so  
gewählt und aufeinander eingestellt werden, dass nach  
5 der Spülung und Zerkleinerung ohne vorherige pH-Korrektur  
eine Kollagensuspension mit einem pH-Wert von  $> 3,5$  bis  
 $< 4,8$ , insbesondere von 4 bis 4,5 erhalten wird.
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeich-  
10 net, dass die Spülung mindestens zwei, insbesondere  
mindestens fünf Spülzyklen, umfasst.
13. Verfahren nach Anspruch 11 bis 12, dadurch gekennzeich-  
net, dass die Quellung während 5 bis 60 Stunden, insbe-  
15 sondere 6 bis 48 Stunden, durchgeführt wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch  
gekennzeichnet, dass zur Quellung eine Säurelösung mit  
einer Säurekonzentration von 0,01 bis 2 N, insbesondere  
20 0,05 bis 0,5 N, verwendet wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch  
gekennzeichnet, dass die Hautstücke in der organischen  
Säure auf das 3 bis 10fache, insbesondere 4 bis 8fache,  
25 ihres Gewichtes aufgequollen werden.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch  
gekennzeichnet, dass das gequollene Kollagengranulat  
nach dem spülen und Entfernen des Spülwassers durch  
30 Wasserzusatz in eine 0,1 bis 10 %ige Mischung, bezogen  
auf das Gewicht des trockenen Kollagenmaterials, über-  
führt wird und diese Mischung durch Dispergieren zu der  
Kollagensuspension homogenisiert wird, wobei der Faser-  
verbund der Kollagenfibrillen aufgebrochen wird.
- 35

GEÄNDERTES BLATT

A 34 525 PCT

- 24 -

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine schwerlösliche Wirkstoff in feinverteilter Form, insbesondere suspendiert in einem wässrigen Medium zugegeben wird.
- 5
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Suspension der Kollagenfibrillen nach der Zugabe des mindestens einen schwerlöslichen Wirkstoffes zur gleichmässigen Verteilung des mindestens einen Wirkstoffes in der Suspension homogenisiert wird.
- 10
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass ausser dem mindestens einen schwerlöslichen Wirkstoff mindestens ein weniger schwerlöslicher Wirkstoff, vorzugsweise gleicher Wirkungsrichtung, zugegeben wird.
- 15
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die homogenisierte, wirkstoffhaltige Kollagensuspension ohne weitere Zwischenbehandlung zu insbesondere flächenhaften Vliesen oder Schwämmen lyophilisiert wird.
- 20
21. Verwendung der Wirkstoffmatrix nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als implantierbares und vollständig resorbierbares Depot für Wirkstoffe mit einer retardierten Wirkstoffabgabe.
- 25

GEÄNDERTES BLATT

BERICHTIGTE  
FASSUNG\*

BERICHTIGTE  
FASSUNG\*\*



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : A61K 9/70, 9/20, 31/7056, 31/7036, A61P 31/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/33822 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Juni 2000 (15.06.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09633 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Dezember 1999 (08.12.99) (30) Prioritätsdaten: 198 56 668.9 9. Dezember 1998 (09.12.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AES-CULAP AG &amp; CO. KG [DE/DE]; Am Aesculap-Platz, D-78532 Tuttlingen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHOLL, Edmund [DE/DE]; Im Nick 27, D-34212 Melsungen (DE). (74) Anwalt: RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND MÜTSCHLE; Willy-Brandt-Strasse 28, D-70173 Stuttgart (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: ACTIVE INGREDIENT MATRIX IN THE FORM OF A BIOLOGICALLY RESORBABLE POROUS NON-WOVEN, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF (54) Bezeichnung: WIRKSTOFFMATRIX IN FORM EINES PORÖSEN VLIESES AUS KOLLAGENFIBRILLEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND VERWENDUNG (57) Abstract The invention relates to an active ingredient matrix in the form of a biologically resorbable porous non-woven made of collagen fibrils in a dry frozen state with delayed release of said active ingredients. The matrix contains at least one homogeneously divided active ingredient that is difficultly soluble in water and body fluids. A difficultly soluble active ingredient in a finely divided form is added to a collage suspension produced in a certain manner in order to produce the inventive active ingredient matrix. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft eine Wirkstoffmatrix in Form eines biologisch resorbierbaren porösen Vlieses aus Kollagenfibrillen in lyophilisierter Form mit einer retardierten Freigabe von Wirkstoffen. Die Matrix enthält mindestens einen in Wasser und Körperflüssigkeiten schwerlöslichen Wirkstoff in homogener Verteilung. Zu ihrer Herstellung wird einer in bestimmter Weise hergestellten Kollagensuspension ein schwerlöslicher Wirkstoff in feinverteilter Form zugesetzt.</p>		

\*(Siehe PCT Gazette Nr. 39/2000, "Section II")

\*\*\*(Siehe PCT Gazette Nr. 47/2000, "Section II")

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

## WIRKSTOFFMATRIX IN FORM EINES PORÖSEN VLIESES AUS KOLLAGENFIBRILLEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

5

Die Erfindung betrifft eine Wirkstoffmatrix in Form eines biologisch resorbierbaren porösen Vlieses aus Kollagenfibrillen in lyophilisierter Form, ein Verfahren zur Herstellung der Wirkstoffmatrix und ihre Verwendung.

10

Der Bedarf an resorbierbaren Hämostypika hat in den vergangenen Jahren zur Entwicklung einer Reihe von Produkten auf Kollagenbasis geführt. Kollagenschwämme werden seit vielen Jahren in großem Umfang klinisch eingesetzt. Als Beispiel für

15 den chirurgischen Einsatz seien genannt:

- kapillare Blutungen
- parenchymatöse Hämorrhagien
- unterstützende Maßnahmen für andere hämostypische Techniken.

20

Kollagenschwämme in Kombination mit den kommerziell erhältlichen Fibrinklebesystemen werden zur Stillung diffuser Blutungen, vor allem im Bereich der parenchymatösen Organe, verwendet.

25

Seit einigen Jahren liegen Produkte im Handel vor, die aus Kollagen beladen mit Aminoglycosiden bestehen. Bei diesen Produkten handelt es sich um gefriergetrocknete Lösungen aus gelöstem Kollagen und Gentamicinsulfat. Der Nachteil dieser gefriergetrockneten antibiotikahaltigen Kollagenschwämme besteht darin, daß nach Implantation die Wirkung des Wirkstoffes schnell nachläßt.

30

35 In der Patentschrift DE 32 12 412 C2 wird eine gewebeverklebbare kollagene Wundauflage beschrieben. Isolierte Rinderseh-

nen werden homogenisiert und anschließend in zitronensaurer Lösung bzw. essigsaurer Pepsinlösung das lösliche Kollagen extrahiert. Das so extrahierte, gelöste Kollagen wird nach Dialyse mit entsprechenden Wirkstoffen wie Antifibrinolytika  
5 bzw. wasserlöslichen Antibiotika versetzt und gefriergetrocknet.

Die Offenlegungsschrift DE 31 24 981 A1 beschreibt eine wirkstoffhaltige Kollageneinlage zum Einführen in Knochen oder  
10 Weichteile. Auch hier wird das Kollagen als zitronensaurer Extrakt aus Rindersehnen gewonnen und dieser Extrakt mit dem Wirkstoff versehen. Der Extrakt, bestehend aus gelöstem Kollagen und gelöstem Antibiotikum wird lyophilisiert. Wird diese Kollageneinlage zum Beispiel in die Tibia eingeführt,  
15 so wird sie dort innerhalb von 3 Wochen vollständig resorbiert, wobei während dieser Zeit Antibiotikum freigegeben wird.

In der europäischen Patentschrift EP 0 360 180 B1 wird ein  
20 Verfahren zur Herstellung von Kollagenschäumen in Form endloser Bänder beschrieben. Auch hier wird das Kollagen in Lösung gebracht, in dem ein definierter Teil der intermolekularen Bindungen gespalten wird. Diese Spaltung wird so geführt, daß ein Großteil des Kollagens wasserlöslich gemacht wird. Die  
25 intramolekularen Bindungen des Kollagens werden nicht angegriffen. Die Spaltung kann aber auch so gesteuert werden, daß nur eine geringe Anzahl intermolekularer Bindungen gespalten wird, so daß überwiegend höhermolekulare, wasserunlösliche Kollagenaggregate erhalten werden, die in Wasser dispergiert  
30 sind. Mit welchen Hilfsmitteln die kontrollierte intermolekulare Spaltung durchgeführt wird, ist nicht beschrieben.

Weitere Verfahren zur Herstellung von Kollagenschwämmen durch Gefriertrocknung von Kollagenlösungen oder -dispersionen sind  
35 seit langem bekannt (z.B. EP 0 209 726, Beutler/Ebinger/

Lindner; DE-OS 32 03 957, Eckmayer; US-PS 3 157 524, Artandi; DE-OS 33 15 678, Cioca und DE 18 11 290, Chvapil).

Es besteht der Wunsch, eine Wirkstoffmatrix zu schaffen, bei  
5 der die Wirkung des Wirkstoffes über längere Zeit anhält.  
Weiterhin soll die Wirkstoffmatrix in einfacher Weise her-  
stellbar sein, biologisch verträglich sein und Wirkstoffe  
bzw. Wirkstoffkombinationen unterschiedlicher Art aufnehmen  
können.

10

Gegenstand der Erfindung ist eine Wirkstoffmatrix in Form  
eines biologisch resorbierbaren porösen Vlieses aus Kollagen-  
fibrillen in lyophilisierter Form mit einer lang andauernden  
Freigabe von Wirkstoffen, enthaltend mindestens einen in  
15 Wasser und Körperflüssigkeiten schwerlöslichen Wirkstoff in  
homogener Verteilung.

Die erfindungsgemäße Wirkstoffmatrix, die als wirkstoffhal-  
tiges Kollagen implantatgeeignet ist, erfüllt folgende Anfor-  
20 derungen:

Die Wirkstoff- bzw. Trägermatrix ist sterilisierbar,  
resorbierbar, zeigt keine bleibende Gewebereaktion,  
bringt keine Störung der Wundheilung, ist leicht app-  
25 lizierbar und bietet einen großflächigen Gewebekontakt.

Die Wirkstoff-Freisetzung ist protrahiert, sie ist  
vollständig. Es lassen sich hohe lokale Gewebespiegel  
erreichen, verbunden mit einer geringen systemischen  
30 Konzentration.

Durch die Erfindung wird weiterhin ein Verfahren geschaffen,  
das die Einarbeitung von in Wasser schwerlöslichen Wirkstoff-  
formen, insbesondere Arzneiformen, in eine Kollagensuspension  
35 ermöglicht. Die Einarbeitung erfolgt in der Weise, daß die  
Homogenität der Wirkstoffverteilung gewährleistet ist.



Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer biologisch abbaubaren Wirkstoffmatrix in Form eines offenporigen Vlieses aus unvernetzten resorbierbaren Kollagenfibrillen, insbesondere bovinen Ursprungs, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man gereinigte, entfettete und getrocknete Hautstücke in verdünnten organischen Säuren quellen läßt, bis ein elastisches Material entsteht, die gequollenen Stücke unter Vergrößerung des pH-Wertes mehrfach mit wässrigen Medien spült, die gequollenen Stücke zur Bildung einer Suspension von Kollagenfibrillen mechanisch zerfasert, die einen pH-Wert von  $> 3,5$  bis  $< 4,8$  aufweisende gießfähige Kollagensuspension mit mindestens einem schwerlöslichen Wirkstoff in fein verteilter Form versetzt und homogenisiert und die wirkstoffhaltige Suspension anschließend zu dem Vlies lyophilisiert.

Als Ausgangsmaterial für die Wirkstoffmatrix dient vorzugsweise Rinderhaut. Zur Erzielung der quellbaren Stücke wird die Haut vorzugsweise nach Äscherung und Entfernung der Epidermis und Subcutis zu würfelartigen Stücken zerkleinert. Diese können dann anschließend gereinigt, entfettet und getrocknet werden, so daß sie in einer für die Quellung geeigneten Form vorliegen.

Die erfindungsgemäß Wirkstoffmatrix liegt in Vorteil mit einer Schichtdicke von 0,5 mm bis 15 mm, insbesondere 2 mm bis 5 mm, vor. Im unteren dünnen Bereich kann man von einem Vlies sprechen. Im oberen dicken Bereich kommt die Struktur der Wirkstoffmatrix einem Schwamm nahe und kann als solcher bezeichnet werden. Die Dichte des Vlieses liegt in der Regel zwischen  $12 \text{ mg/cm}^3$  und  $180 \text{ mg/cm}^3$ , insbesondere  $40 \text{ mg/cm}^3$  und  $80 \text{ mg/cm}^3$ . Je höher die Dichte ist, desto größer ist die Resorptionszeit, was auch einen Einfluß auf die Dauer der Wirkstoffabgabe hat.

Aufgrund seiner Herstellung durch Lyophilisation kann das Porenvolumen der erfindungsgemäßen Wirkstoffmatrix sehr hoch gehalten werden. In der Regel liegt es bei 60 bis 80 % des Gesamtvolumens. Die mittlere Porengröße liegt etwa im Bereich  
5 von 20 bis 150  $\mu\text{m}$ . Die spezifische Oberfläche, gemessen nach Brunauer, Emmett und Teller (BET) liegt in der Regel bei 150 bis 350  $\text{m}^2/\text{m}^2$  Kollagenvlies. Dies bedingt auch eine hohe bevorzugte Luftdurchlässigkeit von 2.500 bis 5.000  $\text{ml}/\text{cm}^2/\text{min}$ , insbesondere 2.700 bis 3.400  $\text{ml}/\text{cm}^2/\text{min}$ , bei einer Schicht-  
10 dicke von 4,2 mm.

Als in Körperflüssigkeiten schwerlösliche Wirkstoffe gelten solche, die im physiologischen Milieu eine Löslichkeit von kleiner 10  $\text{mg}/\text{ml}$  besitzen, besonders wichtig und vorteilhaft  
15 sind diejenigen Wirkstoffe, die eine Löslichkeit von gleich oder kleiner 1  $\text{mg}/\text{ml}$  haben. Wirkstoffe können sowohl Arzneimittelfunktion haben, was in der Regel der Fall ist. Es können aber auch andere Substanzen als Wirkstoffe eingesetzt werden, wie beispielsweise Diagnostika, bei denen es genauso  
20 wichtig sein kann, daß sie über einen größeren Zeitraum langsam freigesetzt werden.

Als geeignete Arzneimittel seien hier genannt:

- 25 Aus der Klasse der Steroid-Antibiotika: Fusidinsäure.  
Aus der Klasse der Sulfonamide: Silber-Sulfadiazin  
Makrolid-Antibiotika: Erythromycin, Rifampicin.  
Aus der Klasse der Aminoglycosid-Antibiotika: Clindamycin-Palmitat, Clindamycin-Palmitat-Hydrochlorid (Sobelin R,  
30 Fa. Pharmacia et Upjohn) sowie Gentamycin-Crobecfat (E. Merck, Darmstadt, EMD 46/217, EP 0 173 186 A1, Beispiel 9).  
Aus der Klasse der Glycopeptide: Vancomycin.  
Aus der Klasse der Chinolone: Nalidixinsäure, Ciprofloxacin.
- 35 Der Gehalt an Wirkstoff in der Wirkstoffmatrix kann in weiten Grenzen variieren. In der Regel liegt er zwischen 3 und

30 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der lyophilisierten Wirkstoffmatrix, insbesondere zwischen 5 und 20 Gew.%. Das Flächengewicht der Wirkstoffmatrix kann je nach Schichtdicke in weiten Grenzen variieren. In der Regel liegt es zwischen 1 und 50 mg/cm<sup>2</sup>, insbesondere zwischen 10 und 20 mg/cm<sup>2</sup>.

Unter den Arzneimitteln mit antibiotischen Eigenschaften sind die Aminoglycosid-Antibiotika Clindamycin-Palmitat bzw. Clindamycin-Palmitat-Hydrochlorid sowie Gentamycin-Crocefate besonders bevorzugt. Die erfindungsgemäße Wirkstoffmatrix kann auch mehrere schwerlösliche Wirkstoffe, insbesondere mit unterschiedlicher Wirkungsrichtung, enthalten. In ähnlicher Weise ist auch möglich, neben dem mindestens einen schwerlöslichen Wirkstoff einen oder mehrere Wirkstoffe mit weniger schwerer Löslichkeit oder leichter Löslichkeit in der Wirkstoffmatrix vorzusehen. Auch hier ist es möglich, Wirkstoffe mit unterschiedlicher Wirkungsrichtung vorzusehen. In der Regel ist es bevorzugt, Wirkstoffe mit gleicher Wirkungsrichtung aber unterschiedlich schneller Freigabe vorzusehen. So kann beispielsweise bei den Antibiotika ein Antibiotikum mit retardierter Freigabe wie Gentamycin-Crocefate kombiniert sein mit einem Antibiotikum gleicher Richtungswirkung mit schneller Freigabe, wie Gentamycin-Sulfat. Dadurch ist es möglich, erwünschte anfängliche hohe Gewebespiegel an Antibiotikum zu erzielen, verbunden mit einer lang andauernden retardierten Freigabe des schwerlöslichen Antibiotikums. Die erfindungsgemäße Wirkstoffmatrix eignet sich deshalb in hervorragender Weise zur Verwendung als implantierbares und resorbierbares Depot für Wirkstoffe mit retardierter Wirkstoffabgabe, ggf. in Zusammenhang mit Wirkstoffen mit rascher Wirkstoffabgabe.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Wirkstoffmatrix wurde gefunden, daß sich die Handhabung der Suspension von Kollagenfibrillen, die in der Suspension in weitgehend isolierter Form vorliegen, wesentlich vereinfachen läßt, wenn die Suspension einen pH-Wert von > 3,5 bis < 4,8 besitzt. In

diesem pH-Bereich ist die Kollagensuspension gießfähig und ermöglicht es, die Wirkstoffe nach ihrer Zugabe in homogener Weise in <sup>der</sup> Suspension zu verteilen, so daß sie in der fertigen Matrix ebenfalls in homogener Form, eingebettet zwischen die Kollagenfibrillen, vorliegen. Es ist grundsätzlich möglich, den geeigneten pH-Wert nach der mechanischen Zerkleinerung der Kollagenstruktur durch Zugabe von Säure oder Base einzustellen. Mit großem Vorteil für Verfahren und Produkt verbunden ist jedoch eine bevorzugte Arbeitsweise, bei der die Säurekonzentration bereits beim Quellvorgang so eingestellt wird, daß nach dem Spülen der gequollenen Kollagenstücke und beim anschließenden Zerfasern der Stücke in die Kollagenfibrillen eine Suspension erhalten wird, bei der sich dieser pH-Bereich von selbst ergibt. Ein pH-Bereich zwischen 4,0 und 4,5 ist bevorzugt. Da der pH-Bereich durch Wahl der Konzentration der organischen Säure in Kombination mit der Anzahl der Spülungen und ggf. der Menge der Spülflüssigkeit, einstellbar ist, bestehen hier genügend Variationsmöglichkeiten, um das gewünschte Ergebnis zu erhalten. Normalerweise werden mindestens zwei Spülungen vorgenommen, insbesondere mindestens fünf Spülungen. Bei einem Spülzyklus wird nach jeder Spülung das Spülwasser entfernt. In der Regel wird mit entmineralisiertem Wasser gespült bzw. gewaschen. Wird der Wirkstoff in wässrigem Milieu zugegeben, beispielsweise in einer Suspension, dann besitzt diese vorzugsweise in etwa den gleichen pH-Wert, um pH-Verschiebungen durch die Wirkstoffzugabe zu vermeiden. Dadurch, daß zum Spülen bzw. Waschen entmineralisiertes Wasser verwendet wird und sich eine pH-Korrektur nach dem Spülen erübrigt, läßt sich der Eintrag von Salzen in die Wirkstoffmatrix vermeiden, wodurch die Wirkstoffmatrix im wesentlichen salzfrei ist, was in vielen Fällen erwünscht ist.

Die Quellung kann während einer Zeit von 5 bis 60 Stunden, insbesondere zwischen 6 und 48 Stunden, vorgenommen werden. Die Quelldauer hängt von der Säurekonzentration und vom Ur-

- sprung des Kollagenmaterials ab. Die Konzentration der organischen Säure beim Quellvorgang beträgt normalerweise 0,01 bis 2 N, insbesondere 0,05 bis 0,5 N, wobei in der Regel mit 0,1 N gearbeitet wird. Eine geeignete organische Säure ist
- 5 Essigsäure. Auch andere organische Säuren können verwendet werden, wobei solche mit biologischer Verträglichkeit bevorzugt sind. Flüchtige Säuren sind besonders bevorzugt, weil sie bei der Lyophilisation entfernt werden.
- 10 Durch die Quellung werden die Hautstücke, die, wie oben erwähnt, insbesondere bovinen Ursprungs sind, auf das 3 bis 10fache, insbesondere 4 bis 8fache, ihres Gewichtes aufgequollen. Dabei wird die Größe der vorgereinigten trockenen Hautstücke mit Vorteil so ausgewählt, daß sich nach der Quel-
- 15 lung Stücke mit einem Durchmesser von ca. 1 cm ergeben. Diese Größe ist für die Handhabung und die anschließende Verfaserung besonders geeignet. Im Anschluß an die Quellung und nach Entfernen des Waschwassers wird das gequollene Kollagengranulat in entmineralisiertem Wasser aufgenommen, um es für die
- 20 anschließende Zerfaserung vorzubereiten. Dabei wird die Wassermenge vorzugsweise so gewählt, daß sich eine 0,1 bis 10 %ige Mischung, bezogen auf das trockene Kollagenmaterial, ergibt. Die Zerfaserung erfolgt vorzugsweise durch Dispergieren unter Rühren, wobei die Kollagenstruktur unter Er-
- 25 zeugung isolierter Kollagenfibrillen aufgebrochen wird. Nach Zugabe des mindestens einen schwerlöslichen Wirkstoffes und ggf. weiterer, weniger schwerlöslicher Wirkstoffe zur Suspension und erneuter Homogenisierung ist diese dann bereit für die anschließende Lyophilisation, ohne daß sie einer weiteren
- 30 Zwischenbehandlung bedarf.

Die Erfindung wird näher erläutert anhand der nachfolgenden Beschreibung von bevorzugten Ausführungsformen, die auch die näheren Zusammenhänge erkennen lassen sowie anhand eines Aus-

35 führungsbeispiels.

Quellschritt

Das nun vorliegende gereinigte Rinderhaut-Kollagen wird nun in einem ersten Aufarbeitungsschritt mit verdünnter Säure, vorzugsweise 0,1 N Essigsäure, über einen Zeitraum von 6 bis 48 Stunden, vorzugsweise 16 Stunden, gequollen. Durch die saure Quellung wird aus dem harten und spröden Rinderhaut-Kollagen ein elastisches Material, aus dem in einem späteren Schritt mit Hilfe eines mechanischen Vorganges (Schneidevorgang) die Kollagenfibrillen isoliert werden können.

Die Konzentration der Essigsäure während des Quellschrittes wird mit 0,1 N so gewählt, daß sich bei der in einem zweiten Schritt herzustellenden Kollagensuspension ein pH-Wert von 4,0 bis 4,5 einstellt. Liegt der pH-Wert der im zweiten Schritt herzustellenden Kollagensuspension oberhalb 4,8, fallen die Kollagenfasern aus der Suspension aus, und es liegt keine homogene Lösung mehr vor. Liegt der pH-Wert unter 3,5, ist die Kollagenmasse zähflüssig und nicht mehr verarbeitbar.

Spülschritt

Anhand von zwei Versuchsansätzen wird der Einfluß der Spülzyklen auf den pH-Wert bzw. die Essigsäurekonzentration im Spülwasser geprüft.

Die Bestimmung des pH-Wertes erfolgt potentiometrisch. Die Essigsäurekonzentration im jeweiligen Spülwasser wird enzymatisch ermittelt.

Es ergeben sich folgende Meßwerte:

Tabelle 1: pH-Wert und Essigsäurekonzentration bei den Spüllösungen

Lösung	pH-Wert Versuch 1	pH-Wert Versuch 2	Essigsäure- Konz. [mg/l]	Essigsäure- Konz. [mg/l]
--------	----------------------	----------------------	-----------------------------	-----------------------------

			Versuch 1	Versuch 2	
5	Ansatz 0,1 N Essigsäure	2,85	2,82	6,37	6,40
	16 h Quellung mit Kollagen	3,78	3,69	5,35	5,47
10	1. Spülung	3,90	3,94	0,36	0,33
	2. Spülung	3,85	3,85	0,16	0,12
15	3. Spülung	3,88	3,95	0,12	0,07
	4. Spülung	3,93	4,00	0,13	0,05
20	5. Spülung	3,98	4,05	0,08	0,05

25

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, reicht 5-maliges Spülen aus, um in der Spüllösung einen pH-Wert von annähernd 4,0 zu erhalten.

- 30 Wie bereits erwähnt, wurde die Konzentration der Essigsäure mit 0,1 N beim Quellvorgang so gewählt, daß sich bei der Herstellung der Kollagensuspension ein pH-Wert von 4,0 bis 4,5 einstellt. Während des Quellvorgangs hat sich das Gewicht des Kollagengranulates um den Faktor 4 bis 8 durch entsprechende Wasseraufnahme vergrößert. Es liegt nun als weiches, biegsames, elastisches Material der Größe 1 x 1 x 1 cm vor.

#### Mechanische Zerkleinerung

- 40 Zu dem gequollenen Kollagengranulat wird nun soviel Wasser zugesetzt, daß eine 0,1 bis 10 %ige Aufschlämmung vorliegt. Diese Aufschlämmung wird 2 bis 15 Minuten in einer Hochleistungsdispergiermaschine mit 400 - 1200 U/min homogeni-

siert. Durch den mechanischen Aufarbeitungsprozeß entsteht ein suspendiertes weitmaschiges Fasergeflecht, das mit der in vivo Anordnung von kollagenen Fasern im Corium keine Gemeinsamkeiten mehr aufweist. Die in vivo kräftigen, sich in allen  
 5 Richtungen durchflechtenden Kollagenfasern sind aufgebrochen und in kürzere Bruchstücke zerfallen.

Es wurde nun gefunden, daß eine Änderung des pH-Wertes der Kollagensuspension durch Zugabe von 0,1 N Natronlauge bzw.  
 10 0,1 N Salzsäure zu folgenden Veränderungen in der Konsistenz der Suspension führt:

	Eingestellter pH-Wert der Kollagensuspension	Konsistenz der Kollagensuspension
15	3,07	Gel, breiartig
	3,60	Gel, breiartig
	4,03	gießfähige Suspension
	4,30	gießfähige Suspension*
20	4,52	gießfähige Suspension
	5,02	sehr dünnflüssig, Fibrillenaggregation
	5,55	lange Kollagenfibrillen ausgefallen, Trennung von Fasern und Flüssigkeit

25

\* Hergestellte Suspension ohne Zugabe von Säure und Lauge

Folgende Beobachtungen wurden bei den verschiedenen pH-Wert-Einstellungen an der Kollagensuspension festgestellt:

30

- Unterhalb eines pH-Wertes von 3,6 wird die Kollagensuspension breiartig. Aber es findet kein Zusammenballen von Fasern zu Faserbündeln statt. Eine Trennung von Fasern und Flüssigkeit ist nicht festzustellen.

35

- Gibt man zu einer Kollagensuspension vom pH-Wert 3,6 die entsprechende Menge Natronlauge, um einen pH-Wert von



4,3 zu erzielen, so wird aus dem zähflüssigen Gel wieder eine dünnflüssige Suspension. Erhöht man den pH-Wert weiter (5,0), so findet eine Trennung von Fasern und Flüssigkeit statt. Die einzelnen Fasern aggregieren zu Faserbündeln.

Die Untersuchungen belegen, daß in dem bevorzugten pH-Bereich 3,8 bis 4,5 immer eine gießfähige Kollagensuspension vorliegt, die unproblematisch weiterverarbeitet werden kann.

#### Homogenisierung

Zu der Kollagensuspension wird nun die entsprechende Menge der schwerlöslichen Arzneiform zugegeben.

Unter schwerlöslichen Arzneiformen sind insbesondere Wirkstoffe zu verstehen, die im physiologischen Milieu eine Löslichkeit von < 1 mg/ml haben.

Nach Zugabe der schwerlöslichen Arzneiform wird die wirkstoffhaltige Suspension für 5 bis 30 Minuten unter Rühren mit einem elektrischen Rührwerk mit 20 bis 300 U/min homogenisiert. Die Einbringung der Wirkstoffe erfolgt als wässrige Aufschlämmung oder in Pulverform.

Die Lyophilisation pharmazeutischer Produkte wird seit vielen Jahren praktiziert und zwar in erster Linie mit dem Ziel, instabile Arzneiformen in trockene lagerfähige Formen zu überführen, aus denen sterile Arzneimittel herstellbar sind.

Der wesentlichste Schritt der Lyophilisation ist die Einfrierphase. In dieser Phase wird das Kristallgerüst geschaffen, aus dem die nachfolgende Sublimation erfolgt. Da es sich bei der Kollagensuspension um keine homogene Lösung, sondern um ein Mehrstoffsystem mit festen Bestandteilen handelt, wur-

den von den üblicherweise durchzuführenden Untersuchungen zur Ermittlung von Einfrierparametern, wie

- Bestimmung des eutektischen Punktes
- 5 - Bestimmung der Kollaps-Temperatur
- DSC-Messungen im Tieftemperaturbereich

nur die eutektische Temperatur bestimmt. Untersuchungen von mehreren Kollagensuspensionen aus mehreren Kollagengranulat-  
 10 chargen ergab eine Gefrierpunktserniedrigung auf dem Bereich -2 bis -4 °C für eine Kollagensuspension mit 2 % Massenanteil Kollagen. Die eutektische Temperatur für die Kombination aus Kollagensuspension und schwerlöslicher Arzneiform wird für  
 jede Zusammenstellung vorzugsweise separat ermittelt. Die bei  
 15 der Bestimmung des eutektischen Punktes erhaltenen Daten bilden die Grundlage der Steuerung der Lyophilisation. Voraussetzung für eine ordnungsgemäße Lyophilisation bei den wirkstoffhaltigen Kollagensuspensionen ist, daß die eutektische Temperatur deutlich unterschritten wird.

20 Änderungen des pH-Wertes der Kollagensuspension durch Zugabe von Natronlauge bzw. Salzsäure führt zu folgenden Veränderungen in der physikalischen Stabilität des lyophilisierten Vlieses bzw. der erforderlichen Zeit für die vollständige  
 25 Benetzbarkeit.

Tabelle 3: Einfluß des pH-Wertes der Kollagensuspension auf die physikalische Stabilität der gefriergetrockneten Kollagenmatrix und die Zeit für vollständige Benetzung nach Eintauchen in Wasser

30	Eingestellter pH-Wert der Suspension	Zeit für vollständige Benetzbarkeit [s]	Phys. Stabilität der lyophilisierten Matrix
35	2,98	30,2	gut
	3,40	42,7	gut

	3,87	27,6	gut
	4,30	10,8	gut
5	4,45	12,6	gut
	4,90	7,0	schlecht*
10	5,34	6,1	schlecht*

\* unter einer schlechten Stabilität ist zu verstehen, daß das gefriergetrocknete Vlies nach dem Einlegen in Wasser in einzelne Faseraggregate zerfällt.

- 15 Die Untersuchungen zeigen, daß man aus Kollagensuspensionen im pH-Bereich 3,8 bis 4,5 immer Kollagenvliese mit einer guten "Naßstabilität" erhält.

Weitere Schlußfolgerungen sind:

20

- pH-Werte < 3,8 zeigen eine langsamere Benetzbarkeit als Vliese mit pH-Werten > 3,8.
- Bei eingestellten pH-Werten > 4,5 nimmt die Stabilität der hergestellten Vliese stark ab.
- 25 - Die optimale pH-Wert-Einstellung für die Kollagensuspension liegt zwischen pH-Wert 3,8 bis 4,5.
- Liegt der pH-Wert der Kollagensuspension oberhalb 4,8, fallen die Kollagenfasern aus der Kollagensuspension aus und es ist keine homogene Lösung mehr vorhanden.

30

- Die aus Rinderhaut gewonnene wirkstoffhaltige Kollagenmatrix läßt durch den mehrstufigen mechanischen und chemischen Aufarbeitungsprozeß ein weitmaschiges Fasergeflecht erkennen (lichtmikroskopischer Befund), das mit der in vivo-Anordnung
- 35 von kollagenen Fasern im Corium keine Gemeinsamkeiten mehr aufweist. Die in vivo-kraftigen, sich in allen Richtungen durchflechtenden Kollagenfaserbündel sind aufgebrochen und in kürzere Bruchstücke zerfallen, so daß ein System mit weiten

interfibrillären Spalträumen entsteht. Bei der Lyophilisation ist ein grobes Maschenwerk entstanden, das man räumlich betrachtet mit einem Naturschwamm vergleichen kann. Es wird eine gewaltige innere Oberflächenvergrößerung geschaffen, die von kollagenen Fasern gebildet wird.

Elektronenmikroskopische Schnittpräparate zeigen ein Muster aus Kollagenfibrillen zu unterschiedlich dicken Bündeln geordnet, die in alle Richtungen des Raumes verlaufen. Dementsprechend trifft man auf Längs-, Quer- und Tangentialschnitte von Kollagenfibrillen. Längs getroffene Fibrillen besitzen ihre typische Querstreifung. Besonders eindrucksvoll ist das durch die Rasterelektronenmikroskopie sichtbare Oberflächenrelief der lyophilisierten Kollagensuspensionen. Von kräftigen Faserbündeln zweigen nach beiden Seiten dünnere Fasern ab. Dort, wo mehrere dünne Fasern zusammentreffen, entstehen häufig knotenförmige Verdickungen. Daneben kommen mächtige Kollagenfibrillen vor, die seilartig verdreht sind.

Von zwei verschiedenen Kollagenimplantaten (Matrix mit Clindamycin-Palmitat sowie Matrix mit Clindamycin-Palmitat-Hydrochlorid) schneidet man jeweils 1 cm<sup>2</sup> große Stücke zu. Die Stücke werden gewogen und das Gewicht protokolliert. Anschließend werden die wirkstoffhaltigen Implantate in Reagenzgläser mit je 5 ml 0.066 M-Phosphatpuffer (pH = 7,4) bzw. Humanserum eingelegt und bei 37 °C im Wasserbad eluiert. Nach 24 Stunden wird das Implantat entnommen und in frische Puffer-Lösung bzw. frisches Serum eingelegt. Die Gesamtelutionszeit beträgt bei 24-stündigem Pufferwechsel 10 Tage. Als biologisches Maß für die Antibiotika-Konzentration dient die Hemmwirkung (Bestimmung des Hemmhofdurchmessers) auf die Testorganismen *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 sowie *Micrococcus luteus* DSM 348. Dabei wird die Hemmwirkung der Probe mit der Hemmwirkung abgestufter Dosen eines Standards (hier Clindamycin-Hydrochlorid) verglichen. Von gleich

großen Hemmhöfen bei Proben und Standards kann auf gleich große Antibiotika-Konzentration geschlossen werden.

Die Abgabe der Antibiotika aus den verschiedenen Implantaten kann der Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Wirkstoffabgabe Clindamycin-Palmitat als Funktion der Elutionszeit

10	Tage	Clindamycin-Palmitat in Phosphor-Puffer [ $\mu\text{g}/\text{Implantat}$ ]	Clindamycin-Palmitat-Hydrochlorid in Phosphat-Puffer [ $\mu\text{g}/\text{Implantat}$ ]	Clindamycin-Palmitat in Serum [ $\mu\text{g}/\text{Implantat}$ ]
15	1	18,3	16,0	8,0
	2	46,1	23,8	21,2
	3	46,1	46,1	34,7
	4	52,7	35,4	29,1
	5	46,1	46,1	36,1
20	6	60,1	46,1	37,8
	7	46,1	35,4	22,1
	8	18,3	20,8	16,5
	9	12,3	7,2	10,8
	10	12,3	5,5	8,1
25				

Aus der Tabelle kann man eindeutig erkennen, daß die Antibiotikaabgabe aus beiden Implantaten auch nach 10 Tagen noch nicht beendet ist. Die abgegebene Menge an Antibiotikum ist bei dem Hydrochlorid des Clindamycin-Palmitat-Esters und dem freien Palmitat-Ester annähernd gleich je Zeiteinheit.

Um zu überprüfen, ob Reste von Antibiotikum auf dem Trägermaterial verblieben sind, wurden die Implantate nach 10 Tagen Elutionszeit auf eine mit Staphylococcus aureus bzw. Micrococcus luteus kontaminierte Agaroberfläche gelegt und bei 37 °C bebrütet. Auch in den Kollagenschwämmen läßt sich nach dieser Zeit noch Antibiotikum nachweisen.

Besteht die Nachfrage nach Implantaten, die einen Wundbereich über einen Zeitraum von 5 bis 15 Tagen schützen sollen, sind die hier beschriebenen Materialien geeignet, diesen Schutz zu gewährleisten. Es liegt hier eine Kombination aus Matrix und Wirkstoff vor, die den Wirkstoff verzögert in geeigneten Konzentrationen über einen Zeitraum von 5 bis 15 Tagen freigeben. Zusätzlich ist die Matrix bis zur vollständigen Resorption durch anhaftendes Antibiotikum vor Keimbesiedlung geschützt. Bei der Untersuchung der Wirkstoffe Clindamycin-Palmitat und Clindamycin-Palmitat-Hydrochlorid wurde nun überraschend gefunden, daß entgegen der in der Literatur publizierten Ergebnisse (Antimicrobial Chemotherapy, herausgegeben von David Green Wood, 3. Auflage, Oxford University Press 1995) auch das mit Palmitinsäure veresterte Clindamycin antibiotische Aktivität zeigt. Bei der Elution im wässrigen Puffersystem konnte überraschenderweise antibiotische Wirksamkeit über einen Zeitraum von mindestens 11 Tagen nachgewiesen werden. Die Veresterung der OH-Gruppe von Clindamycin mit Palmitinsäure setzt zwar die Löslichkeit von Clindamycin drastisch herab (siehe Tabelle 5), führt aber nicht zu einer Inaktivierung des Moleküls bezüglich seiner antibiotischen Wirksamkeit. Das heißt, Clindamycin-Palmitat muß nicht erst enzymatisch durch Esterasen in das wirksame Molekül Clindamycin gespalten werden. Das ist bedeutsam, da dadurch der Einsatz einer Clindamycin-Palmitat-haltigen Kollagen-Matrix nicht an das Vorhandensein von Enzymen gekoppelt ist.

Tabelle 5: Unregelmäßiges Löslichkeitsverhalten der Palmitat-Ester von Lincomycin und Clindamycin\*

30

35	pH	Lincomycin-Palmitat-Hydrochlorid [mg/ml]	pH	Clindamycin-Palmitat-Hydrochlorid [mg/ml]
	2,3	0,124	3,7	53,2
	-	-	5,8	< 0,001

7,7

0,0249

7,4

&lt; 0,0002

Literatur: E.L. Rowe, Journal of Pharmaceutical Sciences,  
5 Vol. 68, No. 10 (1979), Seiten 1292 - 1296.

### Ausführungsbeispiel

#### 1. Quellschritt

10

1823,1 g Kollagengranulat (Wassergehalt 15,0 % mittlere Granulatgröße 4 bis 6 mm) werden nach Quellung in 36 l 0,1 N Essigsäure über 16 Stunden 5 mal mit 5 l Wasser für Injektionszwecke gespült. Der pH-Wert der Spüllösung muß nach der  
15 fünften Spülung > 4,0 sein. Andernfalls muß weitergespült werden.

#### 2. Mechanische Zerkleinerung

20 Anschließend wird mit Wasser für Injektionszwecke auf ein Gesamtgewicht von 90,0 kg unter Berücksichtigung der später zuzugebenden Menge an schwerlöslicher Arzneiform aufgefüllt. Die oben angeführte Aufschlämmung wird für 2 Minuten in einer Hochleistungs-Dispergiermaschine mit 680 U/min homogenisiert.  
25 Der pH-Wert der homogenisierten Masse wird überprüft.

#### 3. Homogenisierung

Zu der Kollagensuspension werden nun 224,48 g Clindamycin-Palmitat-Hydrochlorid (entsprechend 136,26 g Clindamycin-Base), suspendiert in 5 l 0,1 N-Acetat-Puffer vom pH = 3,6 bis 3,8, zugegeben. Die wirkstoffhaltige Suspension wird erneut für 15 Minuten mit einem elektrischen Rührwerk mit 150 U/min homogenisiert. Die Gesamtmasse der wirkstoffhaltigen Suspension beträgt jetzt 90,0 kg.  
35

## 4. Lyophilisation

Zur Bestimmung des Aufgießgewichtes auf die Gefriertrocknungsschalen (Größe 45,6 x 45,6 cm) wird die erforderliche  
 5 Menge an wirkstoffhaltiger Kollagensuspension pro Vlies in Relation zu der verfügbaren Fläche je Gefriertrocknungsschale gesetzt.

Die Plattengröße der Kollagenvliese nach der Gefriertrocknung  
 10 beträgt 43,5 cm x 43,5 cm 1892,15 cm<sup>2</sup>. Ein wirkstoffhaltiges Kollagenvlies der Größe 5 x 8 cm = 40,0 cm<sup>2</sup> soll 35 mg Clindamycin und 400 mg wasserfreies Kollagen enthalten.

$$15 \quad \text{Clindamycin-Base/Schale} = \frac{1892,25 \text{ cm}^2}{40 \text{ cm}^2} \times 0,035 \text{ g} = 1,6557 \text{ g}$$

$$20 \quad \text{Es sind deshalb:} \quad \frac{1,6557 \text{ g}}{136,26 \text{ g}} \times 90000,0 \text{ g} = 1093,6 \text{ g Kollagen-suspension}$$

auf jede Gefriertrocknungsschale aufzugießen.

Die gefüllten Gefriertrocknungsschalen werden in die Gefrier-  
 25 trocknungsanlage eingebracht. Folgende Vorgaben gelten für den Gefriertrocknungsprozeß:

Beladen der Anlage:		+7 °C	
Produkttemperatur beim Einfrieren:		+7 °C	-45 °C
30	Kammerinnendruck beim Einfrieren:	10 <sup>3</sup> mbar	
Produkttemperatur bei der Haupttrocknung:		-45 °C	+38 °C
Kammerinnendruck bei der Haupttrocknung:		0,9 mbar	
35			
Produkttemperatur beim Nachtrocknen:		+38 °C	+21 °C
Kammerinnendruck beim Nachtrocknen:		0,03 mbar	



5. Sterilisation

Die Sterilisation erfolgt durch Strahlensterilisation mit 25 kGy  
oder Ethylenoxid.

5

- - - - -

Patentansprüche

1. Wirkstoffmatrix in Form eines biologisch resorbierbaren porösen Vlieses aus Kollagenfibrillen in lyophilisierter Form mit einer retardierten Freigabe von Wirkstoffen, enthaltend mindestens einen in Wasser und Körperflüssigkeiten schwerlöslichen Wirkstoff in homogener Verteilung.
2. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Schichtdicke von 0,5 mm bis 15 mm, insbesondere 2 mm bis 5 mm besitzt.
3. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Dichte von  $12 \text{ mg/cm}^3$  bis  $180 \text{ mg/cm}^3$  besitzt.
4. Wirkstoffmatrix nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Porenvolumen von 60 bis 80 % des gesamten Volumens besitzt.
5. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine mittlere Porengröße im Bereich von  $20 \mu\text{m}$  bis  $150 \mu\text{m}$  besitzt.
6. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Luftdurchlässigkeit von 2500 bis  $5000 \text{ ml/cm}^2/\text{min}$ , insbesondere 2700 bis  $3400 \text{ ml/cm}^2/\text{min}$ , bei einer Schichtdicke von 4,2 mm besitzt.
7. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der mindestens eine schwerlösliche Wirkstoff ein Arzneimittel, insbesondere ein Antibiotikum, ist.
8. Wirkstoffmatrix nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Antibiotikum Aminoglycosid-Antibiotika, insbesondere

Clindamycin-Palmitat, Clindamycin-Palmitat-Hydrochlorid und/oder Gentamycin-Crobefat vorgesehen sind.

- 5 9. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich zu dem mindestens einen schwerlöslichen Wirkstoff mindestens einen weniger-schwer- oder leichtlöslichen Wirkstoff enthält.
- 10 10. Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie außer den Kollagenfibrillen als Trägerstruktur und dem mindestens einen Wirkstoff im wesentlichen frei von weiteren Bestandteilen ist.
- 15 11. Verfahren zur Herstellung einer biologisch abbaubaren Wirkstoffmatrix in Form eines offenporigen Vlieses oder Schwammes aus unvernetzten resorbierbaren Kollagenfibrillen, insbesondere zur Herstellung der Wirkstoffmatrix nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß  
20 man Stücke aus gereinigter, entfetteter und getrockneter Haut in verdünnten wässrigen Lösungen organischer Säuren quellen läßt, bis ein elastisches Material entsteht, die gequollenen Stücke unter Vergrößerung des pH-Wertes mehrfach mit wässrigen Medien, insbesondere entmineralisiertem Wasser, spült, die gespülten Stücke zur Bildung einer  
25 Suspension von Kollagenfibrillen mechanisch zerfasert, die einen pH-Wert von  $> 3,5$  bis  $< 4,8$  aufweisende, gießfähige Kollagensuspension mit mindestens einem schwerlöslichen Wirkstoff in feinverteilter Form versetzt und homogenisiert und die wirkstoffhaltige Suspension anschließend zu dem  
30 Vlies bzw. Schwamm lyophilisiert.
- 35 12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration der für die Quellung verwendeten organischen Säure und die Anzahl der Spülungen so gewählt und aufeinander eingestellt werden, daß nach der Spülung und Zerfaserung ohne vorherige pH-Korrektur eine Kollagensuspension mit

einem pH-Wert  $> 3,5$  bis  $< 4,8$ , insbesondere von 4 bis 4,5, erhalten wird.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet,  
5 daß die Spülung mindestens zwei, insbesondere mindestens fünf Spülzyklen, umfaßt.
14. Verfahren nach Anspruch 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet,  
10 daß die Quellung während 5 bis 60 Stunden, insbesondere 6 bis 48 Stunden, durchgeführt wird.
15. Verfahren nach Anspruch 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet,  
15 daß zur Quellung eine Säurelösung mit einer Säurekonzentration von 0,01 bis 2 N, insbesondere 0,05 bis 0,5 N, verwendet wird.
16. Verfahren nach Anspruch 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet,  
20 daß die Hautstücke in der organischen Säure auf das 3 bis 10fache, insbesondere 4 bis 8fache, ihres Gewichtes aufgequollen werden.
17. Verfahren nach Anspruch 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet,  
25 daß das gequollene Kollagengranulat nach dem Spülen und Entfernen des Spülwassers durch Wasserzusatz in eine 0,1 bis 10 %ige Mischung, bezogen auf das Gewicht des trockenen Kollagenmaterials, überführt wird und diese Mischung durch Dispergieren zu der Kollagensuspension homogenisiert wird, wobei der Faserverbund der Kollagenfibrillen aufgebrochen wird.  
30
18. Verfahren nach Anspruch 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet,  
35 daß der mindestens eine schwerlösliche Wirkstoff in feinverteilter Form, insbesondere suspendiert in einem wässrigen Medium zugegeben wird.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension der Kollagenfibrillen nach der Zugabe des mindestens einen schwerlöslichen Wirkstoffes zur gleichmäßigen Verteilung des mindestens einen Wirkstoffes in der Suspension homogenisiert wird.
20. Verfahren nach Anspruch 11 bis 19 dadurch gekennzeichnet, daß außer dem mindestens einen schwerlöslichen Wirkstoff mindestens ein weniger schwerlöslicher Wirkstoff, vorzugsweise gleicher Wirkungsrichtung, zugegeben wird.
21. Verfahren nach Anspruch 11 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die homogenisierte, wirkstoffhaltige Kollagensuspension ohne weitere Zwischenbehandlung zu insbesondere flächenhaften Vliesen oder Schwämmen lyophilisiert wird.
22. Verwendung der Wirkstoffmatrix nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als implantierbares und vollständig resorbierbares Depot für Wirkstoffe mit einer retardierten Wirkstoffabgabe.

- - - - -

PCT

## ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom: deamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) A 34 525 PCT

### Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Wirkstoffmatrix in Form eines biologisch resorbierbaren porösen Vlieses, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung

### Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

AESCULAP AG & CO. KG  
Am Aesculap-Platz  
78532 tuttlingen  
DE

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

### Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHOLL, Edmund, Dr.rer.nat.  
Im Nick 27  
34212 Melsungen  
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

### Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Ruff, Beier, Schöndorf und Mütschele  
Willy-Brandt-Strasse 28  
70173 Stuttgart  
DE

Telefonnr.:

0711/22 29 76 - 0

Telefaxnr.:

0711/ 22 29 76 - 76

Fernschreibnr.:

☐ **Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

**Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN**

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

**Regionales Patent**


- ☐ **AP ARIPO-Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☐ **EA Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP/Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☐ **OA OAPI-Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....

**Nationales Patent** (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate            | <input type="checkbox"/> LR Liberia   |
| <input type="checkbox"/> AL Albanien .....                          | <input type="checkbox"/> LS Lesotho .....   |
| <input type="checkbox"/> AM Armenien .....                          | <input type="checkbox"/> LT Litauen   |
| <input type="checkbox"/> AT Österreich .....                        | <input type="checkbox"/> LU Luxemburg   |
| <input type="checkbox"/> AU Australien .....                        | <input type="checkbox"/> LV Lettland  |
| <input type="checkbox"/> AZ Aserbaidshan                            | <input type="checkbox"/> MD Republik Moldau .....                                 |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina .....               | <input type="checkbox"/> MG Madagaskar .....                                      |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados                                | <input type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien ..... |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgarien .....                         | <input type="checkbox"/> MN Mongolei  |
| <input type="checkbox"/> BR Brasilien .....                         | <input type="checkbox"/> MW Malawi .....  |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus .....                           | <input type="checkbox"/> MX Mexiko .....  |
| <input type="checkbox"/> CA Kanada                                  | <input type="checkbox"/> NO Norwegen  |
| <input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein        | <input type="checkbox"/> NZ Neuseeland .....                                      |
| <input type="checkbox"/> CN China .....                             | <input type="checkbox"/> PL Polen .....   |
| <input type="checkbox"/> CU Kuba .....                              | <input type="checkbox"/> PT Portugal .....  |
| <input type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik .....             | <input type="checkbox"/> RO Rumänien  |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland .....                       | <input type="checkbox"/> RU Russische Föderation .....                            |
| <input type="checkbox"/> DK Dänemark .....                          | <input type="checkbox"/> SD Sudan   |
| <input type="checkbox"/> EE Estland .....                           | <input type="checkbox"/> SE Schweden  |
| <input type="checkbox"/> ES Spanien .....                           | <input type="checkbox"/> SG Singapur  |
| <input type="checkbox"/> FI Finnland .....                          | <input type="checkbox"/> SI Slowenien .....                                       |
| <input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich                  | <input type="checkbox"/> SK Slowakei .....  |
| <input type="checkbox"/> GD Grenada                                 | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone .....                                    |
| <input type="checkbox"/> GE Georgien .....                          | <input type="checkbox"/> TJ Tadschikistan .....                                   |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana .....                             | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan .....                                    |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia                                  | <input type="checkbox"/> TR Türkei .....  |
| <input type="checkbox"/> HR Kroatien .....                          | <input type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago .....                             |
| <input type="checkbox"/> HU Ungarn .....                            | <input type="checkbox"/> UA Ukraine .....   |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesien                              | <input type="checkbox"/> UG Uganda .....  |
| <input type="checkbox"/> IL Israel .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika .....       |
| <input type="checkbox"/> IN Indien .....                            | <input type="checkbox"/> UZ Usbekistan .....                                      |
| <input type="checkbox"/> IS Island                                  | <input type="checkbox"/> VN Vietnam .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan .....                  | <input type="checkbox"/> YU Jugoslawien .....                                     |
| <input type="checkbox"/> KE Kenia .....                             | <input type="checkbox"/> ZA Südafrika .....                                       |
| <input type="checkbox"/> KG Kirgisistan .....                       | <input type="checkbox"/> ZW Simbabwe .....  |
| <input type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea ..... |   |
| <input type="checkbox"/> KR Republik Korea .....                    |   |
| <input type="checkbox"/> KZ Kasachstan .....                        |   |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia                             |   |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka                               |   |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

**Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen:** Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

<b>Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRÜCHE</b>		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Anzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 9.12.1998 (9. Dezember 1998)	198 56 668.9	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
<input type="checkbox"/> Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)				
<i>* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.</i>				
<b>Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE</b>				
<b>Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA)</b> (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):		<b>Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):</b>		
ISA /		Datum (Tag/Monat/Jahr)      Aktenzeichen      Staat (oder regionales Amt)		
<b>Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE</b>				
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:		Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:		
Antrag	: 3	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung		
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil)	: 20	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht		
Ansprüche	: 48	3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):		
Zusammenfassung	: 1	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift		
Zeichnungen	: 0	5. <input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:		
Sequenzprotokollteil der Beschreibung	:	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:		
Blattzahl insgesamt	: 298	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material		
		8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form		
		9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten):		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):		Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: DE		
<b>Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS</b>				
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.				
				

Vom Anmeldeamt auszufüllen

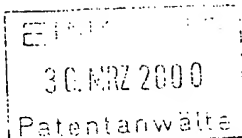
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen:  <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:



## PATENT COOPERATION TREATY



PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RUFF, BEIER, SCHÖNDORF UND  
MÜTSCHLE  
Willy-Brandt-Strasse 28  
D-70173 Stuttgart  
ALLEMAGNE

**NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 21 March 2000 (21.03.00)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference A 34 525 PCT	
International application No. PCT/EP99/09633	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
International filing date (day/month/year) 08 December 1999 (08.12.99)	Priority date (day/month/year) 09 December 1998 (09.12.98)
Applicant AESCULAP AG & CO. KG et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
09 Dec 1998 (09.12.98)	198 56 668.9	DE	21 Febr 2000 (21.02.00)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

N. Wagner

Telephone No. (41-22) 338.83.38

## PATENT COÖPERATION TREATY

EINGANG  
25. AUG. 2000

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RUFF, BEIER UND PARTNER  
Willy-Brandt-Strasse 28  
D-70173 Stuttgart  
ALLEMAGNE

9.6.01/9.7.01

Eingel. 4.8.01

Date of mailing (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)		
Applicant's or agent's file reference A 34 525 PCT		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/EP99/09633	International filing date (day/month/year) 08 December 1999 (08.12.99)	
		Priority date (day/month/year) 09 December 1998 (09.12.98)
Applicant AESCULAP AG & CO. KG et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE  
National : JP, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

None

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed **until 31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, ch. min des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: Aino Metcalfe Telephone No. (41-22) 338.83.38
---	---

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

## PCT

An

RUFF, BEIER UND PARTNER  
Willy-Brandt-Strasse 28  
D-70173 Stuttgart  
ALLEMAGNE

MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES  
ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER  
INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG  
BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE

(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie  
Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

19.07.00

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

A 34 525 PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09633

Internationales Anmeldedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

08/12/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)

09/12/1998

Anmelder

AESULAP AG & CO. KG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

05/07/2000

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

- ☒ dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).
- ☐ dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).
- ☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. ☐ **ACHTUNG:** Das Eingangsdatum liegt **NACH** dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt die im Antrag erfolgte Auswahl von Vertragsstaaten nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase bis zu 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)). Daher müssen die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 22) vorgenommen werden. Nähere Einzelheiten sind dem *PCT-Leitfaden für Anmelder*, BAND II zu entnehmen.

- ☐ (falls zutreffend) Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am \_\_\_\_\_ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen  
Prüfung beauftragten Behörde

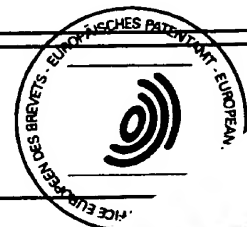


Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d  
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

VON KEMPIS B G M

Tel. (+49-89) 2399-8577



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte. Nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09633

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/70 A61K9/20 A61K31/7056 A61K31/7036 A61P31/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X A	EP 0 170 979 A (MERCK PATENT GMBH ;INTERMEDICAT GMBH (CH)) 12. Februar 1986 (1986-02-12) Seite 2, Zeile 15 - Seite 3, Zeile 10 Seite 4, Zeile 20 - Zeile 26 Seite 7, Zeile 7 - Zeile 15 Seite 9, Zeile 28 - Zeile 31 Beispiele 1,3 ----- -/-	1-4, 7-10, 22  11-21



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Mai 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/05/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WACHOL-DREWEK Z, ET AL.: "Comparative investigation of drug delivery of collagen implants saturated in antibiotic solutions and a sponge containing gentamycin" BIOMATERIALS, Bd. 17, Nr. 17, 1996, Seiten 1733-1738, XP004032983 ISSN 0142-9612	1-3,7,8, 10,22
A	Seite 1733, linke Spalte, Zeile 18 -rechte Spalte, Zeile 10 Seite 1737, rechte Spalte, Zeile 28 - Zeile 38	11
X	EP 0 137 297 A (MERCK PATENT GMBH ;INTERMEDICAT GMBH (CH)) 17. April 1985 (1985-04-17) Seite 2, Zeile 16 -Seite 3, Zeile 27 Seite 4, Zeile 11 -Seite 5, Zeile 8 Seite 10, Zeile 7 - Zeile 10 Beispiel 1	1-4, 7-10,22
X	EP 0 173 186 A (MERCK PATENT GMBH) 5. März 1986 (1986-03-05) in der Anmeldung erwähnt Seite 14, Zeile 5 - Zeile 23 Beispiele 9,E Ansprüche 1,2,4	1,7-10, 22
X	DE 44 04 018 A (MERCK PATENT GMBH) 10. August 1995 (1995-08-10) Spalte 1, Zeile 26 - Zeile 39 Spalte 3, Zeile 23 - Zeile 53 Beispiele 1,2,7 Ansprüche	1,7-10, 22
A	DE 27 30 623 B (FA. CARL FREUDENBERG) 25. Januar 1979 (1979-01-25) Spalte 2, Zeile 13 - Zeile 18 Spalte 4, Zeile 15 - Zeile 66 Anspruch 1	11-21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09633

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Bemerkung: Obwohl der Anspruch 22 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09633

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0170979 A	12-02-1986	DE 3429038 A	20-02-1986
		AU 4579285 A	13-02-1986
		DD 235827 A	21-05-1986
		DK 355785 A	08-02-1986
		ES 545963 D	16-07-1986
		ES 8608889 A	16-12-1986
		FI 853023 A	08-02-1986
		JP 61047413 A	07-03-1986
		PT 80923 A,B	01-09-1985
		ZA 8505970 A	26-03-1986
EP 0137297 A	17-04-1985	DE 3334595 A	18-04-1985
		AU 3339684 A	28-03-1985
		DD 224491 A	10-07-1985
		DK 454084 A	25-03-1985
		ES 536133 D	16-05-1986
		ES 8607012 A	01-11-1986
		FI 843710 A	25-03-1985
		GR 80449 A	14-01-1985
		HU 37036 A	28-11-1985
		JP 60087219 A	16-05-1985
		NO 843806 A	25-03-1985
		PT 79254 A,B	01-10-1984
		ZA 8407472 A	24-04-1985
EP 0173186 A	05-03-1986	DE 3431534 A	13-03-1986
		AT 39351 T	15-01-1989
		AU 586827 B	27-07-1989
		AU 4664885 A	06-03-1986
		CA 1270484 A	19-06-1990
		DD 236313 A	04-06-1986
		DE 3566887 D	26-01-1989
		DK 389985 A	01-03-1986
		ES 546493 D	16-07-1986
		ES 8609299 A	16-12-1986
		FI 853277 A,B,	01-03-1986
		HU 40096 A,B	28-11-1986
		IE 58202 B	28-07-1993
		IL 76188 A	29-11-1990
		JP 1953756 C	28-07-1995
		JP 6074259 B	21-09-1994
		JP 61060677 A	28-03-1986
		KR 9302101 B	26-03-1993
		NZ 213236 A	30-05-1988
		PT 81029 A,B	01-09-1985
DE 4404018 A	10-08-1995	US 4937257 A	26-06-1990
		ZA 8506521 A	30-04-1986
		AT 177639 T	15-04-1999
		CN 1111509 A	15-11-1995
		CZ 9500326 A	18-10-1995
		DE 59505344 D	22-04-1999
		EP 0667161 A	16-08-1995
		ES 2130455 T	01-07-1999
		JP 7277992 A	24-10-1995
		PL 307159 A	21-08-1995
		US 5607685 A	04-03-1997

# INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09633

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2730623    B	25-01-1979	KEINE	



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/09633

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/70 A61K9/20 A61K31/7056 A61K31/7036 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X  A	EP 0 170 979 A (MERCK PATENT GMBH ;INTERMEDICAT GMBH (CH)) 12 February 1986 (1986-02-12) page 2, line 15 -page 3, line 10 page 4, line 20 - line 26 page 7, line 7 - line 15 page 9, line 28 - line 31 examples 1,3  ---  -/--	1-4, 7-10,22  11-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2000

Date of mailing of the international search report

23/05/2000

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 99/09633

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WACHOL-DREWEK Z, ET AL.: "Comparative investigation of drug delivery of collagen implants saturated in antibiotic solutions and a sponge containing gentamycin" BIOMATERIALS, vol. 17, no. 17, 1996, pages 1733-1738, XP004032983 ISSN 0142-9612	1-3,7,8, 10,22
A	page 1733, left-hand column, line 18 -right-hand column, line 10 page 1737, right-hand column, line 28 - line 38	11
X	EP 0 137 297 A (MERCK PATENT GMBH ;INTERMEDICAT GMBH (CH)) 17 April 1985 (1985-04-17) page 2, line 16 -page 3, line 27 page 4, line 11 -page 5, line 8 page 10, line 7 - line 10 example 1	1-4, 7-10,22
X	EP 0 173 186 A (MERCK PATENT GMBH) 5 March 1986 (1986-03-05) cited in the application page 14, line 5 - line 23 examples 9,E claims 1,2,4	1,7-10, 22
X	DE 44 04 018 A (MERCK PATENT GMBH) 10 August 1995 (1995-08-10) column 1, line 26 - line 39 column 3, line 23 - line 53 examples 1,2,7 claims	1,7-10, 22
A	DE 27 30 623 B (FA. CARL FREUDENBERG) 25 January 1979 (1979-01-25) column 2, line 13 - line 18 column 4, line 15 - line 66 claim 1	11-21

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
EP99/09633

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Observation : Although Claim No. 22 relates to a method of treatment for the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound or composition.  
  
See supplemental sheet
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09633

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0170979 A	12-02-1986	DE 3429038 A	20-02-1986
		AU 4579285 A	13-02-1986
		DD 235827 A	21-05-1986
		DK 355785 A	08-02-1986
		ES 545963 D	16-07-1986
		ES 8608889 A	16-12-1986
		FI 853023 A	08-02-1986
		JP 61047413 A	07-03-1986
		PT 80923 A,B	01-09-1985
		ZA 8505970 A	26-03-1986
EP 0137297 A	17-04-1985	DE 3334595 A	18-04-1985
		AU 3339684 A	28-03-1985
		DD 224491 A	10-07-1985
		DK 454084 A	25-03-1985
		ES 536133 D	16-05-1986
		ES 8607012 A	01-11-1986
		FI 843710 A	25-03-1985
		GR 80449 A	14-01-1985
		HU 37036 A	28-11-1985
		JP 60087219 A	16-05-1985
		NO 843806 A	25-03-1985
		PT 79254 A,B	01-10-1984
		ZA 8407472 A	24-04-1985
EP 0173186 A	05-03-1986	DE 3431534 A	13-03-1986
		AT 39351 T	15-01-1989
		AU 586827 B	27-07-1989
		AU 4664885 A	06-03-1986
		CA 1270484 A	19-06-1990
		DD 236313 A	04-06-1986
		DE 3566887 D	26-01-1989
		DK 389985 A	01-03-1986
		ES 546493 D	16-07-1986
		ES 8609299 A	16-12-1986
		FI 853277 A,B,	01-03-1986
		HU 40096 A,B	28-11-1986
		IE 58202 B	28-07-1993
		IL 76188 A	29-11-1990
		JP 1953756 C	28-07-1995
		JP 6074259 B	21-09-1994
		JP 61060677 A	28-03-1986
		KR 9302101 B	26-03-1993
		NZ 213236 A	30-05-1988
		PT 81029 A,B	01-09-1985
DE 4404018 A	10-08-1995	US 4937257 A	26-06-1990
		ZA 8506521 A	30-04-1986
		AT 177639 T	15-04-1999
		CN 1111509 A	15-11-1995
		CZ 9500326 A	18-10-1995
		DE 59505344 D	22-04-1999
		EP 0667161 A	16-08-1995
		ES 2130455 T	01-07-1999
		JP 7277992 A	24-10-1995
		PL 307159 A	21-08-1995
		US 5607685 A	04-03-1997